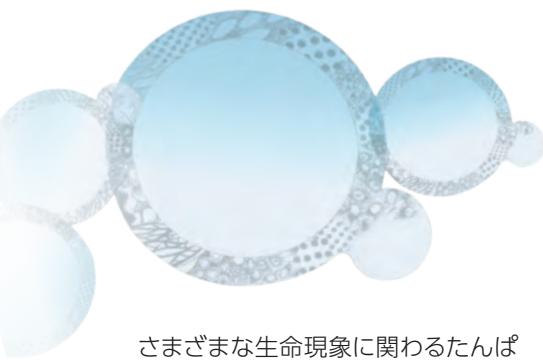


mRNAの分解に選択性 疾患との関連解明に期待

まきの しほ
牧野 支保東京工業大学 科学技術創成研究院
細胞制御工学研究センター 研究員
2020年よりACT-X研究者

さまざまな生命現象に関わるたんぱく質は、ゲノムに記された遺伝情報を基づいて合成される。そのたんぱく質合成に関わるメッセンジャーRNA(mRNA)に着目し、オートファジーのメカニズム解明に挑むのは、東京工業大学科学技術創成研究院細胞制御工学研究センターの牧野支保研究員だ。現在ACT-Xの「生命と化学」研究領域で「オートファジーによる選択的mRNA分解機構の解明」に取り組んでいる。

東北大大学院でmRNAの分解の仕組みを研究していた牧野さん。博士号取得後の進路を考えている時に、東京工業大学の大隅良典特任教授の驚くべき報告を目にした。「たんぱく質の分解機構として理解されていたオートファジーが、遺伝情報を担うRNAも分解していると知り、衝撃を受けました」。牧野さんはすぐさま大隅博士に連絡を取り、研究室に飛び込んだ。

遺伝情報はDNA上の塩基配列であり、その一部がmRNAに転写され、たんぱく質を構成するアミノ酸の配列へと翻訳される(図1)。たんぱく質分解機構の1つであるオートファジーによって、

たんぱく質はアミノ酸にまで分解される。オートファジーによるたんぱく質の分解については選択性があることが知られていたため、牧野さんはmRNAの分解にも何らかの選択性があるはずだと仮説を立てた。液胞内でRNAを分解する酵素Rny1を欠損した出芽酵母を作り、液胞の中でオートファジーにより分解されずに蓄積したmRNAを調べた。するとアミノ酸の合成に関わる酵素のmRNAが多く含まれていることを見いだした。「この結果から、オートファジーによりmRNAが分解されることでアミノ酸の量が調節されている可能性があると考えています」と語る。

また翻訳が始まり、リボソームと結合したmRNAが分解されやすいことを明らかにした。さらに、mRNAの末端にあるたんぱく質に翻訳されない領域によって決まる翻訳時のリボソームとの結合の程度が、分解されやすさに影響を与えていたこともわかった(図2)。オートファジーが誘導される栄養飢餓などの環境に適応するために、一部のmRNAの分解を通じて遺伝子の働きを調節している可能性が見えてきた。

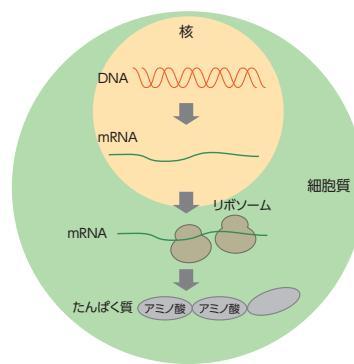


図1 始めに、核内でDNAの塩基配列をメッセンジャーRNA(mRNA)の塩基配列に写し取る「転写」が起こる。次に、細胞質にあるリボソームが、mRNAの塩基配列をたんぱく質のアミノ酸配列に置き換える「翻訳」が起こる。この全ての生物に共通のDNA → RNA → たんぱく質という過程を「セントラルドグマ」という。

研究はまだ始まったばかり 自分にしかできないことを

現在はmRNA以外にも、たんぱく質を合成する際にアミノ酸をリボソームに運ぶトランスファーRNA(tRNA)へ研究が広がっている。「オートファジーはtRNA分解にも関わっており、選択的に分解していることが明らかになってきました」と語る。tRNAはmRNAよりも多く、細胞内のRNAのうち15パーセント程度を占める。tRNAは翻訳以外にさまざまな生理機能や疾患にも関わるとされ、研究が進展すれば、関連する多様な疾患の治療薬への応用にも期待がかかる。

牧野さんはこれまでの研究も決して順風満帆ではなかったと振り返る。しかし結果が出ないときにも、大隅博士から「きっと何か面白いことが見つかるはず」と、声を掛け続けてもらったことが大きな支えになったという。「オートファジーの機構が選択的にRNAを分解するメカニズムの研究は、まだ始まったばかりです。RNA研究者として、自分にしかできない研究をしていきたいです」と微笑んだ。

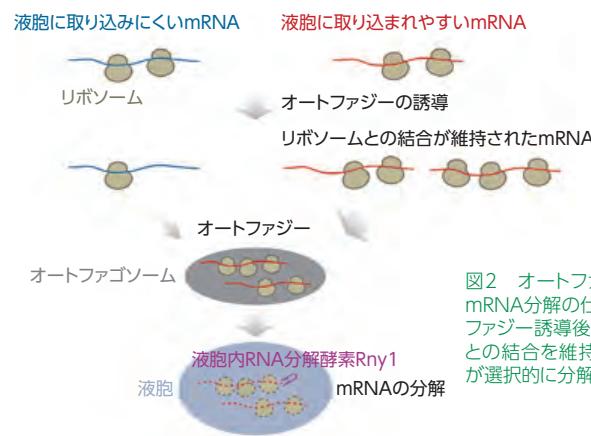


図2 オートファジーによるmRNA分解の仕組み。オートファジー誘導後にリボソームとの結合を維持するmRNAが選択的に分解される。